

Medicinal and/or nutritional microcapsules for oral administration

Publication number: JP10509427 (T)

Publication date: 1998-09-14

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- **international:** **A61K9/50; A61K47/30; A61K9/50; A61K47/30;** (IPC1-7): A61K9/50; A61K47/30


- **European:** A61K9/50H4; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2B


Application number: JP19960513006T 19951018


Priority number(s): WO1995FR01369 19951018; FR19940012759 19941018


Also published as:

 JP4053589 (B2)

 EP0709087 (A1)

 EP0709087 (B1)

 ZA9508762 (A)

 US6022562 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 10509427 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0709087 (A1)**

Reservoir-type microcapsules (M) contg. pharmaceutical and/or nutritional active ingredient (I) (excluding acetylsalicylic acid) and intended for oral use consist of particles of (I) each coated with a compsn. contg. at least one each of film-forming polymer (P1); N-contg. polymer (P2); plasticiser (P) and surfactant and/or lubricant (S). M have size 50-1000 (esp. 100-500) microns and remain in small intestine for at least 5 (pref. 8-24) hrs. to allow release of (I) during at least part of this time. P1 is insol. in gastrointestinal fluid, is 50-90 (pref. 50-80) wt.% (dry basis) of coating compsn. and is water-insol. cellulose deriv. P2, present at 2-25 (pref. 5-15) wt.% of the compsn. is a polyacrylamide, poly-N-vinylamide or poly-N-vinyl lactam (esp. polyacrylamide and/or PVP).; (P) is 2-20 (pref. 4-15) wt.% of compsn. and is a glycerol ester, phthalate, citrate, sebacate, cetyl ester, castor oil (best), salicylic acid and/or cutin. (S) is 2-20 (pref. 4-15) wt.% of compsn. and is (a) anionic surfactant, nonionic surfactant and/or a lubricant. Also new are galenical formulations, pref. tablets, powders, or capsules, contg. M.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-509427

(43) 公表日 平成10年(1998) 9月14日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/50
47/30

A 6 1 K 9/50
47/30

J
B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願平8-513006
(86) (22) 出願日 平成7年(1995)10月18日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 4月17日
(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 5 / 0 1 3 6 9
(87) 国際公開番号 W O 9 6 / 1 1 6 7 5
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 4月25日
(31) 優先権主張番号 9 4 / 1 2 7 5 9
(32) 優先日 1994年10月18日
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 フラメル・テクノロジー
フランス国、69693 ベニショー・セデク
ス、バルク - クルップ・デュ・ムーラ
ン・ア・パン、アブニュ・デュ・ドクトゥ
ール - ジョルジュ - レビ 33
(72) 発明者 オータン、 ピエール
フランス国、03600 コマンリー、リュ・
ドゥ・プシエル 14
(72) 発明者 セル、 ジャン - フィリップ
フランス国、34000 モンペリエ、リュ・
テオフラスト・ルノド 3
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与のための医薬的および／または栄養学的マイクロカプセル

(57) 【要約】

本発明は、活性な医薬的および／または栄養学的な成分 (A P) を経口投与するための、1,000 μ m以下のサイズを有するマイクロカプセルに関する。このマイクロカプセルは、膜形成性ポリマー誘導体、疎水性可塑剤、表面活性剤および／または潤滑剤、並びに窒素含有ポリマーの混合物からなるコーティング材料でコートされた粒子で構成される。また、このマイクロカプセルは、小腸における天然の通過時間よりも長い間（少なくとも5時間）小腸に止まる能力を有し、小腸に滞留している間に A P が吸収されることを特徴とする。本発明はまた、上記マイクロカプセルの製造方法およびその医薬への応用に関する。

【特許請求の範囲】

1. アセチルサリチル酸（ASA）以外の少なくとも一つの医薬的および／または栄養学的な活性成分（AP）を含有する、経口投与を意図した貯蔵容器タイプのマイクロカプセルであって、

— 下記に挙げる特定の組成物の少なくとも一つのコーティングフィルムによりコートされたAPの粒子からなることと；

1) 乾燥状態での全コーティング組成物の50～90重量％、好ましくは50～80重量％の量で存在し、少なくとも一つの非水溶性セルロース誘導体（チルセルロースおよび／または酢酸セルロースが好ましい）からなる、消化管の液体中において不溶性の少なくとも一つのフィルム形成ポリマー（P1）；

2) 乾燥状態での全コーティング組成物の2～25重量％、好ましくは5～15重量％の量で存在し、少なくとも一つのポリアクリルアミドおよび／または一つのポリ-N-ビニルアミドおよび／または一つのポリ-N-ビニルラクタム（ポリアクリルアミドおよび／またはポリビニルピロリドンが特に好ましい）からなる、少なくとも一つの窒素含有ポリマー（P2）；

3) 全コーティング組成物の乾燥物の2～20重量％、好ましくは4～15重量％の量で存在し、グリセロールエステル、フタレート、シトレート(citrates)、セバケート(sebacates)、セチルアルコールのエステル、ひまし油、サリチル酸およびクチン(cutin)からなる群から選択される少なくとも一つの化合物（ひまし油が好ましい）からなる、少なくとも一つの可塑剤；

4) 少なくとも一つの表面活性剤および／または潤滑剤であって、全コーティング組成物の乾燥物の2～20重量％、好ましくは4～15重量％の量で存在し、アニオン性表面活性剤、好ましくは脂肪酸（ステアリン酸および／またはオレイン酸が好ましい）のアルカリ金属塩、および／または非イオン性表面活性剤、好ましくはソルビタンのポリオキシエチレン化エステルおよび／またはひまし油のポリオキシエチレン化誘導体から

選ばれ、および／またはステアリン酸塩、好ましくはカルシウム、マグネシウム、アルミニウムもしくは亜鉛のステアリン酸塩、またはステアリルフマレート、

好ましくはナトリウムステアリルフマレート、および／またはグリセリルベヘネエートのような潤滑剤から選ばれ、これら化合物の一つまたはこれらの混合物を含有する少なくとも一つの表面活性剤および／または潤滑剤；

－ 50～1,000ミクロン、好ましくは100～750ミクロン、より好ましくは100～500ミクロンの粒子サイズを有することと；

－ 少なくとも約5時間、好ましくは少なくとも7時間、更に好ましくは約8時間～約24時間のあいだ小腸に止まって、その小腸内での滞留の少なくとも一部のあいだにAPを吸収させることができるように設計されていること
とを特徴とするマイクロカプセル。

2. 請求項1に記載のマイクロカプセルであって、55～95重量％、好ましくは70～85重量％の量のAPを含有することを特徴とするマイクロカプセル。

3. 請求項1または2に記載のマイクロカプセルであって、前記コーティング組成物が、60～80のエチルセルロース、5～10％のポリビニルピロリドン、5～10％のひまし油、および2～8％のステアリン酸マグネシウムを含有してなることを特徴とするマイクロカプセル。

4. 請求項1～3の何れか1項に記載のマイクロカプセルであって、0.5～5重量％、好ましくは1.5～3重量％の少なくとも一つの抗凝固剤、好ましくはタルク、コロイド状シリカ、またはこれら二つの混合物で構成される抗凝固剤と混合されることを特徴とするマイクロカプセル。

5. 請求項1～4の何れか1項に記載のマイクロカプセルであって、使用されるAPが、抗潰瘍剤、抗糖尿病剤、抗凝固剤、抗血栓剤、低脂血症剤(hypolip aemics)、抗不整脈剤、血管拡張剤、抗アンギナ剤、抗高血圧剤、血管保護剤、妊娠促進剤、分娩誘発剤、分娩阻止剤、避妊薬、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗ガン剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗てんかん薬、抗パーキンソン氏病薬、神経弛緩薬、催眠薬、抗不安薬、精神刺激薬、抗偏頭痛薬、抗鬱剤、鎮咳剤、

抗ヒスタミン剤、または抗アレルギー剤からなる群から選択される少なくとも一つに属することを特徴とするマイクロカプセル。

6. 請求項5に記載のマイクロカプセルであって、前記APが、ペントキシ

フィリン(pentoxifyllin)、プラゾシン(prazosin)、アシクロビル、ニフェジピン(nifedipin)、ジルチアゼム(diltiazem)、ナプロキセン(naproxen)、イブプロフェン、フルルビプロフェン(flurbiprofen)、ケトプロフェン(ketoprofen)、フェノプロフェン(fenoprofen)、インドメタシン、ジクロフェナック(jiclofenac)、フェンチアザック(fentiazac)、吉草酸エストラジオール、メトプロロール(metoprolol)、スルピリド(sulpiride)、カプトプリル(captopril)、シメチジン、ジドブジン(zidovudin)、ニカルジピン(nicardipin)、テルフェナジン(terfenadin)、アテノロール(atenolol)、サルブタモール(salbutamol)、カルバマゼピン(carbamazepin)、ラニチジン(ranitidine)、エナラプリル(enalapril)、シムバスタチン(simvastatin)、フルオキセチン(flouxetin)、アルプラゾラム(alprazolam)、ファモチジン(famotidin)、ガンシクロビル(ganciclovir)、ファミシクロビル(famciclovir)、スピロノラクトン、5-a s a、キニジン(quinidin)、ペリンドプリル(perindopril)、モルヒネ、ペンタゾシン(pentazocin)、パラセタモール(pracetamol)、オメプラゾール(omeprazol)、メトクロプラミド、およびこれらの混合物からなる化合物群から選択されることを特徴とするマイクロカプセル。

7. 請求項1～7の何れか1項に記載のマイクロカプセルであって、前記APが、好ましくはビタミン、アミノ酸、微量元素、抗酸化剤およびこれらの混合物からなる群から選択される、少なくとも一つの栄養学的および／または食事的な補充物からなることを特徴とするマイクロカプセル。

8. 請求項1～7の何れか1項に記載のマイクロカプセルを製造する方法であって、本質的に、

a) 50～1,000ミクロン、好ましくは100～750ミクロン、より好ましくは100～500ミクロンの粒子サイズを有するAPのマイクロ粒子を選択し、または必要であればこのような粒子を製造する工程と、

b) ポリマーP1、ポリマーP2、可塑剤、並びに表面活性剤および／または潤滑剤を、溶媒系中で一緒に混合することにより、コーティ

ング組成物を調製する工程と、

c) 工程b)で得られた混合物をAPのマイクロ粒子表面に塗布する工程と、

d) こうして得られたマイクロカプセルを乾燥する工程と、

e) 任意に、これらのマイクロカプセルを少なくとも一つの凝集剤と混合する工程

とからなることを特徴とする方法。

9. 請求項8に記載の方法であって、前記溶媒系は、ケトン、エステル、塩素化溶媒、アルコール（好ましくは脂肪族、アルカン類）またはその混合物からなる群から選択される化合物によって形成されており、

—これらの化合物は C_1-C_6 化合物であるのが好ましく、

—また、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、イソプロパノール、シクロヘキサンおよび塩化メチレンが特に好ましいことを特徴とする方法。

10. 請求項8または9に記載の方法であって、コーティング組成物／溶媒系混合物は、好ましくは機械的攪拌または流動化によって運動しているAP粒子上にスプレーすることによって塗布されることを特徴とする方法。

11. 請求項1～7の何れか1項に記載のマイクロカプセルおよび／または請求項8～10の何れか1項に記載の方法により得られたマイクロカプセルの使用であって、薬学的または食物的形態、好ましくは有利に碎ける錠剤、粉末またはゼラチンカプセルの形態の製造のための使用。

12. 好ましくは有利に碎ける錠剤、粉末またはゼラチンカプセルの形態にある薬剤であって、請求項1～7の何れか1項に記載のマイクロカプセルおよび／または請求項8～10の何れか1項に記載の方法により得られるマイクロカプセルを含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

経口投与のための医薬的および／または栄養学的マイクロカプセル

〔発明の分野〕

本発明の分野は、経口投与を意図した医薬的および／または栄養学的な活性成分類（A P s）のための持続的放出系の分野に関する。

従って、本発明は、アセチルサリチル酸を除く少なくとも一つのA Pを含有した経口投与を目的とするマイクロカプセルに関し、特に、本質的な特徴として、上部小腸において自然な通過よりも長い滞留時間を有し、これらA P sのイン・ビボ吸収の効果を高めるようなマイクロカプセルに関する。

本発明はまた、上記マイクロカプセルの製造方法に関する。

本発明が特に関連する薬剤系は、小腸における持続的（または制御された）吸収を可能にするタイプの薬剤系である。本発明は、胃および／または結腸における非特異的吸収を有する可能性のあるA P sの使用を排除するものではない。

〔従来技術〕

医薬製品の投与のための持続的放出系の利点は周知である。これによって、直接放出型の場合よりも有用な血漿濃度が長時間維持されるから、特に治療的必要性をより良好に且つ確実にカバーすることが可能になる。更に、このことによって、A Pの過剰濃度ピークを防止し、またはその大きさおよび数を制限することによって、当該医薬の毒性および副作用を低減または抑制することが可能になる。更に、これらの系は、その活性の持続を増大させることにより1日当たりの摂取回数を制限し、患者に対する制限を少なくして治療慣行の改善を可能にする。

こうして、医薬品の作用を延長させることを可能にする系が探求されてきており、この目的に関しては多くの参照文献が存在する。この点において、文献「*Formes Pharmaceutiques Nouvelles*, BURI, UISIEUX, DOELKER and BENOIT, Lavoisier 1985, p175-227」は有用な参考になる。

従来技術は、例えば、1日に1回摂取する形態の医薬製剤を提供することを目的として、持続的放出系の製造に向けられた試みを記載している。

こうして、錠剤のようなモノリシック系が提案されており、ここでは投与される量が固体の形態である。

ドイツ国特許出願第39 43 242号 (FR-A-2 670 112) は、不活性な賦形剤と共にAP粒子を含んだ「マトリックス」タイプの顆粒剤を開示している。夫々の顆粒は、セルロースポリマー、ビニル系ポリマー、可塑剤および潤滑剤を含んでなる概略球形のマトリックス中に含まれる、多数の粒子からなっている。

これらの顆粒は、薬局方で定義されている剤形である。これらは、同様に薬局方で定義されたマイクロカプセルとは明らかに異なっている。更に、これらの顆粒はモノリシックな錠剤を作成するために用いられるが、その多くの欠点については以下で説明する。加えて、これらの錠剤化し得る顆粒は、1.2mm以上のサイズを有する。

このドイツ国特許出願第39 43 242号の実施例に記載されている顆粒の混合物は、常に、1種類のポリアクリレートおよび1種類のセルロースポリマーを含んでおり、後者は低比率（即ち、マトリックスの全成分に対して乾燥重量で50%以下）で存在している。

上記の出願は更に、生体接着性を得るために、顆粒マトリックスにはセルロースポリマーよりも著しく多量のアクリレートポリマーが含有されなければならないことを教示している。

如何なる場合にも、これらの顆粒が自然な胃腸通過時間よりも多くの時間だけ小腸内に止まるとの理由は存在しない。加えて、この特徴は、上記DE出願において開示されておらず、また示唆されてもない。

例えばセルロース系、アクリル系、澱粉、ポリエチレングリコール、またはガムのようなタイプの物質、またはこれら物質の類縁体のコーティング物質でフィルムコーティングされた幾つかの錠剤もまた公知である。このコーティングは、錠剤を生理学的液体に対して抵抗性とし、同様に、これら媒質中で感受性APsを保護して、要するにAPsの生体利用性を増大し、また前記APsの放出を延長させる。

こうして、米国特許第4,461,759号には、胃酸の有害な影響からAPを保護し、胃腸管内における一定速度での放出特性を有するコーティングされた錠剤が

記載されている。実際には、解析が行われていないので、この特性は確立されていない。

モノリシックな錠剤の他の例は、浸透圧の影響下でAPを放出させる微細多孔性フィルムコーティングを用いることからなるものである。この持続的放出は、媒質中でのAPの溶解性には無関係に生じる。この実施例は、特許出願W091/16885号および米国特許第5,028,434号に記載されている。

これらのフィルムコートされたモノリシック系は、種々の理由で使用の可能性が制限されてきた。第一に、これらの系では、医薬の投与形態は単一の物理的実体として与えられ、これは摂取するときに嘔んだり、または胃腸を通過する際にフィルムコーティングが破れたりすることによって大量のAPが放出される危険性があり、そのために治療的効果を崩壊させ、また重篤な副作用の危険を呈することになる。更に、その大きなサイズを考慮すると、これらの系は幽門が開いたときにしか胃から排出されない。ここで、幽門の開放は摂食に関連して連続的に生じる。結局、モノリシックな系の胃の中での滞留時間は食事の時間、容量および性質の関数として大きく変化し、また個々人によっても変化する。従って、これらの系は、それを摂取する個体および時間に応じて、吸収性に大きく変化する。更に、それらの小腸での滞留時間は自然の通過に依存し、これらの形態は、その放出が完了する直腸において迅速に終了する。しかし、多くのAPsの結腸による吸収は乏しい。加えて、媒質の粘度が高く、結腸粘膜の表面積が小さく、また通過時間の変化が広範囲であると、それは非常に不規則である。従って、これらの系についての持続的放出は、小腸における自然な通過時間以上の持続的吸収と同義ではない。

モノリシック系に固有の問題を回避するために、成分が一般に2mm未満の個々の平均サイズを有する多粒子形態が提案されている。この寸法は、幽門の開放とは独立して、胃を通過することを可能にする。従って、胃の通過時間は短縮され、且つより均一になる。実際には、これらの多粒子形態は、本質的にはゼラチンカプセルまたは迅速に粉砕され得る錠剤の形で投与される。

従来の技術文献には、APの持続的放出を与える多くの微粒子薬剤系が記載されている。

例えば、特許EP 0 396 425号には、硝酸エフェドリンおよび塩化カルシウムのようなAPを、単一の1日投与量で投与することを目的とした系が記載されている。この目的のために、250~2,000 μ の直径を有する不活性の小球の表面に、公知のバインダを用いてAPが結合される。次いで、この粒子はセルロース化合物および可塑剤でフィルムコーティングされるが、これらはAPを徐放性にすることを目的としている。これらのフィルムコートされた粒子は、一般に、直ちに体内に放出される初期投与量を与えることを目的としたコートされない粒子との混合物として用いられる。このイン・ビトロ溶解試験は、APが約24時間に亘って放出されることを示しているが、イン・ビボでの生体利用性の測定は行われていない。この出願は、小腸での通過時間の遅延およびイン・ビボ吸収については言及していない。

米国特許第5,286,497号は、1日に1回摂取するように設計された、ジルチアゼムの(Diltiazem)(AP)に基づく処方を記載している。この目的のために、該系は、ジルチアゼムを含有する二つのタイプの粒子を混合することによって得られる。APは、糖または澱粉の不活性粒子の表面に結合され、次いで任意にフィルムコートされる。それは、最終形態の重量の45%のオーダーの、最大のジルチアゼム含量を有している。この医薬形態において、第一のタイプの粒子は迅速な放出を与えることにより治療的カバーの第一段階を提供するのに対して、第二のタイプの粒子は遅延作用性であり、第一の粒子の作用が終了した後のみ実際の放出を開始させる。この系は、APの含量が低いことに加えて、二つのタイプの粒子を調製して混合することが必要とされるので、製造プロセスが複雑になり、またその製造コストを圧迫するという欠点を有している。更に、二つのAPの連続的な投与を提供するこの系は、ジルチアゼムの特殊な場合に対して適用される。この製品は、肝臓を最初に通過する際に著しく分解する。加えて、この特許は、イン・ビボでの小腸内での滞留および吸収の遅延時間について何ら言及しておらず、またこの特許の主題を形成する系の粒子は、自然な胃腸管通過を受ける。更に、作用が遅延する第二のタイプの粒子に含有される投与量は、食物摂取の約12時間後に放出が開始され、直腸に供給されて吸収される。最後に、第一のタイプの粒子が迅速な放出を与えるという事実は、良好な耐性にとって不利な高

い血

漿中ピークに関与し得る。

ジルチアゼムは更に、体内において6時間のオーダーの長い半減期を有する。この場合、血漿濃度は当然に十分長い期間だけ有効閾値よりも高い値に維持されるので、1日1回摂取する形態の容易な製造が可能になる。これはEP 0 315 197号によって開発されたものであるが、そこには1日1回摂取されるジルチアゼムの形態も記載されており、これは90~270mgの投与量の90%を5時間で放出する錠剤によって、血漿濃度を維持することができる。

APが高い吸収速度または低い生物学的除去速度を有するとき、その血漿半減期は当然に長く、また持続的作用を有する医薬は容易に製造される。しかし、血漿半減期が短い(例えば3時間未満)APに基づく医薬の製造については、同じことはいえない。この理由は、かかるAPは、使用される状態で及び使用されるときに、体内で利用可能とされなければならないからである。

結局、小腸内での滞留時間が短いことは、経口投与を目的とした持続的吸収性を有する医薬の開発に興味がある当業者に対して著しい問題を提起する。経口投与される医薬は、実際に、自然な胃腸管通過に置かれることにより、その滞留時間を制限される。ここで、小腸は全身的な吸収にとって好ましい位置であり、APsを利用可能にするための理想的な部位である。従って、APの持続的なイン・ビボ吸収の観点から、小腸の正常な通過時間を越えて、小腸内における増大した滞留時間を有する薬剤形態の価値は、容易に評価される。

胃腸管通過の時間に関しては多くの研究が行われている。これらの研究は、胃の通過時間が、特に摂食の関数として数分から数時間の間で大きく変化することを示している。他方、小腸の通過時間は一定であり、より正確には、3時間プラスマイナス1時間である(例えば、S.S.DAVIS:Assessment of gastrointestinal transit and drug absorption, in Novel drug delivery and its therapeutic application, Ed L.F. PRESCOTT-W.S. NIMMO, 1989, J. WILEY & SON, p.89-101を参照されたい)。

上記で示したように、非常に多くの事例において、全身的な吸収にとって好ま

しい位置である小腸に対して、A P s を供給できることは有利であろう。従って、主要な A P s の持続的な放出系についての理想的な滞留時間は、非常に短い血漿

半減期を有するものの場合をも含めて、5 時間超、好ましくは 7 時間超（例えば 8 時間～24 時間）であり、これによって全 24 時間をカバーすることが可能になる。

8～24 時間の小腸での滞留時間を有し、この期間の全部または一部を通して持続的な放出および吸収（少なくとも投与量の 90%）を与える系の利点は、下記のように多岐にわたっている

- 第一に、最適フローでの A P 投与量の放出を確実にすることによって、その生体利用性を改善し、その投与量を制限することができる。

- 更に、血漿半減期の短い A P s の持続的な血漿濃度を得ることが可能になる。これは、1 日の摂取回数を最適化し、特に多くの A P S について 1 日 1 回摂取される系の製造を最適化する。このような形態の製造は、投与される 1 回投与量の容積（患者が許容できるものでなければならない）によってのみ制限されるであろう。

経口投与のための医薬の剤形は、胃腸管内での滞留時間を人工的に増大させることを目的として製造されてきた。このような剤形の目的は、自然な通過から独立した、固有の通過を得ることにある。

特に、胃中での滞留時間が長いことを特徴とする、所謂「浮遊」錠剤が文献に記載されている。例えば、米国特許第 4,869,908 号にこのような系が記載されている。この系は、特に胃のレベルでの好ましい吸収を有する A P s の投与に適しており、極めて限定されたものである。

また、同じく通過時間の延長を目的とした、微小粒子以外の他の研究も行われてきた。

特許 FR 2,395,026 号には、A P を含有する微小粒子が持続的放出形態にある系の製造方法が記載されており、その組成物には、24 時間を超え得る顕著な通過時間の延長を可能とする高密度化剤 (densifying agent) が含有されている。この

系は、粒子の密度が1.4 g / 立方センチメートルを越えると小腸の通過が顕著に遅くなる事実が観察された後に開発された。密度を増大させることによる同じアプローチは、EP出願第0 090 341号および第0 173 210号でも採用されている。しかしながら、このような系は、剤形の全重量の30～80%という多量の高密度

化剤の導入を必要とし、その系のAP含量を制限するので、多量のAP投与量を必要とする剤形の製造には不利であるという欠点があった。

通過時間を延長させる他のアプローチは、生体接着系(bioadhesive system)の開発である。

即ち、特許EP 0 452 268号では、キサンタン／キャロップガムまたはエチルセルロースのゲルでフィルムコートされた、微小粒子形態の舌下接着系が、特許請求の範囲に記載されている。放出の持続を目的として外側をワックスのフィルムでコートされた粒子は、接着を殆ど起こさないから、本質的に口腔を対象にしたこのような系の有効性は当然ながら確立されておらず、また如何なる場合にもイン・ビボでは証明されていない。

出願EP 0 516 141は、何らかの与えられた持続性放出系のAPを、セルロース、カルボポール(Carbopol)またはポリカルボフィル(Polycarbophil)の商品名で知られているアクリル系ポリマー、アルギン酸塩、ゼラチンまたはペクチンの水溶性誘導体のようなポリマーに基づく接着剤組成物でオーバーコーティングすることによって、生体接着性の粒子系を開発することに向けられている。従って、この発明は、問題の系において、二つの機能、即ち、AP放出の制御と生体接着性とを分離することを提案している。しかし、このような剤形についての確認試験はエクス・ビボ(ex vivo)試験に限定されており、イン・ビボでの持続的吸収は未だ立証されていない。

多くの著者によって、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボポールもしくはポリカルボフィル、ゼラチン、および他の天然もしくは合成ポリマーのような可能な生体接着性物質が研究されてきた。これらの物質は、文献(D. DUCHENE et al., Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration, in Drug.Dev.Ind.Pharm.14(2&3),283-318(1988)お

よびJ.M.GU et al., Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces, structure-property relationships, in CRC Crit. Riv. in Therap. Drug. Carrier Syst., Vol. 5, Issue 1 (1988))に記載され、評価されている。一定のポリマー類は一定の粘膜、例えば口腔粘膜または膣粘膜に対して接着性を有していることが見出された。しかし、一般には、これら物質および／または現存の経口投

与形態の小腸内における生体接着性は確立されていない。直接の観察、または持続的なイン・ビボ吸収で客観的に示される遅延滞留時間を確立するための薬物動態学の何れかを用いた、小腸での接着性を支持する証拠は実際に与えられていない。この点においては、文献(例えば、A.J.MOES-Gastroretentive dosage forms, in Crit. Rev. Ther Drug Carrier Syst. 10 (2) 143-195 (1993) およびA. T. FLORENCE - Drug Delivery: Advances and Commercial Opportunities in Connect Phama LTD p40-44)が参照される。

しかし、この文献に記載されたイン・ビボまたはエクス・ビボの試験に従って最良の生体接着性を有するポリマー類は、本質的にアクリル酸またはメタクリル酸の誘導体であることに留意すべきである。

従来技術を概観することによって、小腸におけるAPの保持の延長と持続的な放出(経口投与の場合について24時間まで)のための一般的な解決策を提供することを目的とした多くの試みは未だ成功していないことが明らかになる。更に、これらの従来技術は、殆どのAPsに対して適用され得る多機能系の製造に特有な一連の制限を考慮しておらず、今日まで満足な解決策は得られていない。

実際の所、このような系の製造を妨げる極めて多くの制限があり、また解決すべき多くの困難がある。

これらの制限および困難の幾つかについて概説すれば次の通りである。

— 同一人および異なった人の間での治療効果の確実な再現性を得るためには、当該系は迅速且つ均一に胃を通過することが有利である。

— 当該系は、特に排泄半減期が短いAPsの投与量の吸収に必要な期間の全体を通して、小腸に残ることが有利である。従って、この系は、自然の通過時間よりも遙かに長い時間、小腸の中に存在するのが好ましい。

— A P の投与量が多くても患者に不快感を与えないような医薬の製造を可能にするために、当該系は、高い A P 含量を有するのが好ましい。

— 当該系は、正常には長時間をカバーすることを意図した投与量の、全部または大部分が一度に大量に体内に吸収される危険を回避できることが好ましい。

— 潰瘍を生じる危険を回避するために、当該系は、胃腸粘膜の局所的レベルにおいて長時間に亘る大量の A P の放出を生じないことが望ましい。

— 当該系は、投与量が完全になくなるまで、決定された再現性のあるプロファイルに従って A P が徐々に吸収されるように、十分な機械的強度を有するのが好ましい。

— 当該系は、それが体内に滞留する間、A P を生理学的媒体による攻撃から可能な限り保護することが好ましい。

— 当該系は、A P 利用性の規則性を保護するために、胃腸管における pH 変化に対して非感受性であることが有利である。

— 最後に、このような系は、単純かつ経済的な方法で製造し得ることが望ましい。

〔発明の概要〕

この点において、広範な A P について、特に下記の特徴を総体的に有する A P を経口投与するための薬剤系に欠点があることは否めない。

— 胃の活動とは独立した、長時間のイン・ビボ吸収プロファイルがないことを反映した、迅速かつ均一な胃の通過。

— イン・ビボ吸収プロファイルによって自然な通過よりも遙かに長い時間に反映される、遅い小腸通過 (3 ± 1 時間)。

— 投与量が完全になくなるまで ($> 90\%$)、A P が徐々に放出されること。

— 粘膜の刺激がない。

— 低コストであること。

本発明の本質的な目的は、この欠点を克服することである。

この目的を達成するために、本発明の主題は、アセチルサリチル酸 (A S A)

以外の医薬および／または栄養物としての活性成分（ＡＰ）を含有する容器としてのマイクロカプセルで形成された、経口投与されることを意図した薬剤系であって、以下の特徴を有する薬剤系を提供することである。

－ 下記に挙げる特定の組成物の少なくとも一つのコーティングフィルムによりコートされたＡＰの粒子からなること。

１）乾燥状態での全コーティング組成物の50～90重量％、好ましくは50～80重量％の量で存在し、少なくとも一つの非水溶性セルロース誘導体（チルセルロースおよび／または酢酸セルロースが好ましい）からなる、消化管の液体中において不溶性の少なくとも一つのフィルム形成ポリマー（Ｐ１）；

２）乾燥状態での全コーティング組成物の2～25重量％、好ましくは5～15重量％の量で存在し、少なくとも一つのポリアクリルアミドおよび／または一つのポリ－Ｎ－ビニルアミドおよび／または一つのポリ－Ｎ－ビニルラクタム（ポリアクリルアミドおよび／またはポリビニルピロリドンが特に好ましい）からなる、少なくとも一つの窒素含有ポリマー（Ｐ２）；

３）全コーティング組成物の乾燥物の2～20重量％、好ましくは4～15重量％の量で存在し、グリセロールエステル、フタレート、シトレート(citrates)、セバケート(sebacates)、セチルアルコールのエステル、ひまし油、サリチル酸およびクチン(cutin)からなる群から選択される少なくとも一つの化合物（ひまし油が好ましい）からなる、少なくとも一つの可塑剤；

４）少なくとも一つの表面活性剤および／または潤滑剤であって、全コーティング組成物の乾燥物の2～20重量％、好ましくは4～15重量％の量で存在し、アニオン性表面活性剤、好ましくは脂肪酸（ステアリン酸および／またはオレイン酸が好ましい）のアルカリ金属塩、および／または非イオン性表面活性剤、好ましくはソルビタンのポリオキシエチレン化エステルおよび／またはひまし油のポリオキシエチレン化誘導体から選ばれ、および／またはステアリン酸塩、好ましくはカルシウム、マグネシウム、アルミニウムもしくは亜鉛のステアリン酸塩、またはステアリルフマレート、好ましくはナトリウムステアリルフマレート、および／またはグリセリルベヘネエートのような潤滑剤から選ばれ、これら化合物

の一つまたはこれらの混合物を含有する少なくとも一つの表面活性剤および／または潤滑剤；

－ 50～1,000ミクロン、好ましくは100～750ミクロン、より好ましくは100～500ミクロンの粒子サイズを有すること。

－ 少なくとも約5時間、好ましくは少なくとも7時間、更に好ましくは約8時間～約24時間のあいだ小腸に止まって、その小腸内での滞留の少なくとも一部のあいだにAPを吸収させることができるように設計されていること。

出願人の会社は、名誉なことに、全体として驚くべき且つ予想し得ない形でこのような薬剤系を開発した。

そこで本発明は、他の本質的かつ同時的特徴の中でも、特に胃の通過時間が短く、且つ小腸での通過時間が自然の通過時間よりも著しく長い新規な持続的放出系を開示する。特に、本発明による持続的放出系は、5～24時間の小腸での滞留時間を有する。これは、自然な通過時間よりも2～12倍も長い。AP吸収は、当然ながらマイクロカプセルからの放出にリンクしている。

請求項に記載の系はまた、この長い滞留時間とは独立して、本発明に従って用いられるAPsの持続的放出を確実にする。なお、小腸における24時間オーダーの期間のための系の存在は、如何なる意味においても、この全期間を通しての連続的放出を負荷するものでないことに留意すべきである。当業者は、薬理学的目的を考慮して、問題にしている特定のAPに適した時間になるように放出時間を変更する方法を了知しているであろう。

本発明は、従来技術による剤形よりも極めて多い数のAPsについて、特に1日1回の服用量を含有する経口投与形態へのアクセスを与える。

本発明の評価において、「マイクロカプセル」の用語はフィルムコートされた粒子を意味し、「ミクロ粒子」と称するフィルムコートされていないAPの粒子から区別する。コーティングフィルムは、活性物質の放出が終了するまで、体内で破壊および／または分割するのを防止するために、十分な機械的強度をもっているのが有利である。物理的一体性を保持するフィルムの能力は、フィルムの厚さが2～100ミクロンの場合、APの完全な溶出の後にも観察される。

これらのマイクロカプセルは、一以上のA P S sの小腸における輸送および放出を可能にする担体に結合されてもよい。

マイクロカプセルは、好ましくは、55～95重量%、好ましくは60～85重量%のA P 量を含有している。

小腸における滞留時間を延長する機能は、本発明で開示されるタイプの薬剤システムで必要とされる他の特性について、不利益となるような必然性を有していない。特に、このシステムは、例えば1リットル当たり数ミリグラムから数百グラムの可溶性を有する多くのA P sについて、5～24時間の持続的吸収のために適用される組成における十分なフレキシビリティを有している。

本発明によるマイクロカプセルの多くの利点をもたらすと思われる他の事項は、胃腸管粘膜への付着が長い場合でさえも、潰瘍の危険がないことである。その理由は、粒子サイズが小さければ、夫々のマイクロカプセルが、A P の一部、典型的には投与量の1/15,000～1/150,000のみを含有しているからであり、これは上記で述べたモノリシック系の場合とは非常に異なっている。

更に、この小さな粒子サイズは、それ自身が非常に均一な通過を与える因子である；胃の通過は、既にみたように幽門の開放とは独立である結果、特に迅速である。

本発明の他の主題は、上記で定義した本発明によるマイクロカプセルの粒子を製造する方法である。この方法は、本質的に、

a) 50～1,000ミクロン、好ましくは100～750ミクロン、より好ましくは100～500ミクロンの粒子サイズを有するA P のマイクロ粒子を選択し、または必要であればこのような粒子を製造する工程と、

b) ポリマーP LポリマーP 2、可塑剤、並びに表面活性剤および／または潤滑剤を、溶媒系の中で一緒に混合することにより、コーティング組成物を調製する工程と、

c) 工程b)で得られた混合物をA P のマイクロ粒子表面に塗布する工程と、

d) こうして得られたマイクロカプセルを乾燥する工程と、

e) 任意に、これらのマイクロカプセルを少なくとも一つの凝集剤と混合する工程とからなっている。

このような方法論は、本発明のマイクロカプセルを単純かつ経済的な方法で製造することを可能にする有利な一般的方法論の一つである。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、本発明による100mgの等価なアテノロール(atenolol)マイクロカプセル(実施例3)を投与した後の、平均アテノロール血漿濃度(ng/ml)(患者数6人)を時間の関数として示す曲線である。

図2は、マイクロカプセル(実施例3)を摂取した後の、アテノロールのイン・ビボ累積吸収(吸収パーセント)の曲線を時間の関数として示しており、この吸収は、血漿濃度からワグナー／ネルソン法(WAGNER-NELSON method)および解析技術(deconvolution techniques)を用いて計算されたものである。

図3は、本発明による400mgの等価なアシクロビル(aciclovir)マイクロカプセル(実施例4)を投与した後の、平均アシクロビル血漿濃度(ng/ml)(患者数6人)を時間の関数として示す曲線である。

図4は、マイクロカプセル(実施例4)を摂取した後の、アシクロビルのイン・ビボ累積吸収(吸収パーセント)の曲線を時間の関数として示しており、この吸収は、血漿濃度からワグナー／ネルソン法および解析技術を用いて計算されたものである。

図5は、本発明による100mgの等価なキャプトプリル(captopril)マイクロカプセル(実施例5)を投与した後の、平均キャプトプリル血漿濃度(ng/ml)(患者数6人)を時間の関数として示す曲線である。

図6は、マイクロカプセル(実施例5)を摂取した後の、キャプトプリルのイン・ビボ累積吸収(吸収パーセント)の曲線を時間の関数として示しており、この吸収は、血漿濃度からワグナー／ネルソン法および解析技術を用いて計算されたものである。

図7は、本発明による800mgの等価なシメチジン(cimetidine)マイクロカプセ

ル（実施例6）を投与した後の、平均シメチジン血漿濃度（ng/ml）（患者数6人）を時間の関数として示す曲線である。

図8は、マイクロカプセル（実施例6）を摂取した後の、シメチジンのイン・ビボ累積吸収（吸収パーセント）の曲線を時間の関数として示しており、この吸収は、血漿濃度からワグナー／ネルソン法および解析技術を用いて計算された

ものである。

〔発明の詳細な説明〕

本発明の本質的な幾つかのパラメータ、即ち、小腸におけるAPマイクロカプセルの滞留時間およびAPのイン・ビボ吸収の説明は、直接アプローチしようとするれば比較的難しいものである。考慮し得る別の方法は、経口投与されたマイクロカプセルの小腸における滞留時間およびAPのイン・ビボ吸収の両者を、体内での半減期が短く、結腸で吸収されないAPの血漿濃度の測定によって定義することである。

この点において、アテノロール、シメチジンおよびアシクロビルは、結腸で吸収されず且つ半減期は夫々2時間、5時間および1.5時間であるから、好ましいトレーサーを構成する。

これは実施例によって例証される。

これらのマイクロカプセルの特異性の一部は、マトリックス型の系とは明確に異なるその貯蔵容器器構造にある（化学の実際（L'actualite chimique）, Dec.86におけるC.DUVERNEY and J.P.BENOITの論文、および「新規な薬物投与およびその治療的応用」と題する書物（L.F. PRESCOTT & W.S. NIMMO, Ed. John WILEY & Sons）を参照されたい）。

マイクロカプセルの粒子サイズは、本発明の重要なパラメータの一つである。この粒子サイズはスクリーニングによって決定される。実際のところ、本発明によるマイクロカプセルの粒子サイズは、例えば100～500ミクロンである。

マイクロカプセルのコーティングフィルムは、明らかに、本発明の主要な要素の一つを形成する。

出願人の会社は、名誉なことに、それらの機能が一緒になって本発明の目的で

ある驚くべき特徴を奏する、任意でない4種類の化合物の独創的な選択に基づくコーティング組成物を開発した。

P1を構成することができるエチルセルロースおよび酢酸セルロースは、沸点が35℃～120℃である少なくとも一つの有機溶媒に可溶性のポリマーである。

P2を形成するポリビニルピロリドンおよび／またはポリアクリルアミドは、少なくとも一つのP1のための溶媒に対して可溶性のポリマーである。

より好ましい可塑剤、並びに表面活性剤および／または潤滑剤は、それぞれ、一方ではひまし油、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、およびサリチル酸（単独または混合物として用いられる）であり、他方ではステアリン酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウムおよび／またはポリキシエチレン化ソルビタンラウレートである。容易に使用されるコーティング組成物の一例としては、エチルセルロース（P1）／ポリビニルピロリドン（P2）／ひまし油（可塑剤）／ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）を含んでなるものが挙げられ、これら成分はそれぞれ、60-80％／5-10％／5-10％／2-8％の好ましい含量で存在する。これらのパーセンテージは、コーティング組成物全体の重量に対するものとして与えられている。

このコーティング組成物は、本発明のオリジナルな特徴の一つを構成するものである。これは、上記の四つの化合物の密接な組み合わせを特徴とするものである。当然ながら、フィルム形成の分野で従来使用されているアジュバント、例えば顔料または充填剤を添加することも可能である。

本発明のマイクロカプセルを構成するコートされた粒子がケーキ状になるのを防止するために、少なくとも一つの抗凝固剤、好ましくはタルク、コロイド状シリカ、またはこれら二つの混合物を添加するのが有利である。この添加は、例えば、0.5～5重量％、好ましくは1.5～3重量％で行われる。

本発明による徐放系の製造に用いるAPsは、サリチル酸は除いて、例えば次の広範な活性物質の少なくとも一つから選択すればよい：抗潰瘍剤、抗糖尿病剤、抗凝固剤、抗血栓剤、低脂血症剤(hypolipemics)、抗不整脈剤、血管拡張剤、抗アンギナ剤、抗高血圧剤、血管保護剤、妊娠促進剤、分娩誘発剤、分娩阻止

剤、避妊薬、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗ガン剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗てんかん薬、抗パーキンソン氏病薬、神経弛緩薬、催眠薬、抗不安薬、精神刺激薬、抗偏頭痛薬、抗鬱剤、鎮咳剤、抗ヒスタミン剤、または抗アレルギー剤。

A Pが医薬であるとき、これは好ましくは以下の化合物から選択される：ペントキシフィリン(pentoxifyllin)、プラゾシン(prazosin)、アシクロビル、ニフェジピン(nifedipin)、ジルチアゼム(diltiazem)、ナプロキセン(naproxen)、イブプロ

フェン、フルルビプロフェン(flurbiprofen)、ケトプロフェン(ketoprofen)、フェノプロフェン(fenoprofen)、インドメタシン、ジクロフェナック(jiclofenac)、フェンチアザック(fentiazac)、吉草酸エストラジオール、メトプロロール(metoprolol)、スルピリド(sulpiride)、カプトプリル(captopril)、シメチジン、ジドブジン(zidovudin)、ニカルジピン(nicardipin)、テルフェナジン(terfenadin)、アテノロール(atenolol)、サルブタモール(salbutamol)、カルバマゼピン(carbamazepin)、ラニチジン(ranitidine)、エナラプリル(enalapril)、シムバスタチン(simvastatin)、フルオキセチン(flouxetin)、アルプラゾラム(alprazolam)、ファモチジン(famotidin)、ガンシクロビル(ganciclovir)、ファミシクロビル(famciclovir)、スピロノラクトン、5-a s a、キニジン(quinidin)、ペリンドプリル(perindopril)、モルヒネ、ペンタゾシン(pentazocin)、パラセタモール(pracetamol)、オメプラゾール(omeprazol)、メトクロプラミド、およびこれらの混合物。

本発明が関連する活性成分はまた、例えば、ビタミン類、アミノ酸類、抗酸化剤、微量元素、またはこれらA Rの混合物のように、栄養学的および／または食物性の補充物またはこれらの混合物から選択してもよい。

一般に、本発明によるA Pの粒子は、コーティングフィルムを形成する分散液または懸濁液（有機溶媒または有機溶媒の混合物中のもの）としてよく混合された混合物をスプレーすることによってコートされる。

本発明の他の主題である上記コーティングプロセスは、マイクロ封止技術の範疇

に含まれるものであり、その原理は、1986年12月の「化学の実際 (L'actualite chimique)」における C.DUVERNEY and J.P.BENOIT の論文に要約されている。より正確に言えば、考慮される技術は、マトリックス系ではなく、「貯蔵容器」系を得ることを可能にするフィルム形成を用いることによるマイクロ封止である

この方法は、好ましくは、本質的に、

a) 50~1,000ミクロン、好ましくは100~750ミクロン、より好ましくは100~500ミクロンの粒子サイズを有するAPのマイクロ粒子を選択し、または必要であればこのような粒子を製造する工程と、

b) P1、P2、可塑剤、並びに表面活性剤および／または潤滑剤を、溶媒系の中で一緒に混合することにより、コーティング組成物を調製する工程と、

c) コーティング組成物／溶媒系混合物を、APのマイクロ粒子表面に塗布する工程と、

d) こうして得られたマイクロカプセルを乾燥する工程と、

e) 任意に、これらのマイクロカプセルを少なくとも一つの凝集剤と混合する工程とからなっている。

溶媒系の組成に使用するのに適した溶媒は、例えば、ケトン、エステル、塩化物溶媒、アルコールであり、好ましくは脂肪族、アルカン類またはその混合物である。

これらの溶媒はC₁ - C₆化合物であるのが有利であり、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、イソプロパノール、シクロヘキサンおよび塩化メチレンが特に好ましい。

本発明に従って使用され得るコーティング法をより詳細に説明するために、コーティング組成物／溶媒系混合物は、好ましくは機械的攪拌または流動化によって運動させてあるAP粒子上に、スプレーすることによって塗布されることを指摘しておく。

本発明によるマイクロカプセルを得るためには、50~1,000ミクロン、好まし

くは100～750ミクロン、より好ましくは100～500ミクロンのサイズのAP粒子を封止することが必要である。

本発明によるマイクロカプセルの製造に望ましい寸法を有し、且つ必要なAP粒子は、純粋なAP、および／または少量の少なくとも一つの標準バインダおよび／またはAPの固有の溶解特性を改変する試薬の存在下で顆粒化する等の従来技術によって前処理を受けたAPの結晶であってもよい。

本発明の有利な実施例に従えば、コーティング前の粒子のAP含有量は、75～100重量％、好ましくは95～100重量％である。

マイクロカプセル中のコーティング剤の量は、コートされたマイクロカプセルの重量の5～40％に対応する。

本発明によるマイクロカプセルの実際の比重は特に臨界的ではないが、好ましくは、1立方センチメートル当たり1.0～1.35gである。

AP粒子をミクロ封止するための本発明による方法の好ましい実施例に従えば、次の工程が提供される。

a₁/ 先ず、アセトン／アルカノールの容量比が50/50～70/30であるようなアセトン／アルカノールの混合物、またはシクロヘキサン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルムおよび塩化メチレンから選択される溶媒の中に、70～80重量％のフィルム形成ポリマーP1と、5～10重量％の窒素含有ポリマーP2のための5～10重量％の可塑剤とを含む混合物を調製する工程。

a₂/ 上記工程で調製された溶液中に、2～8重量％の表面活性剤および／または潤滑剤を懸濁させる工程。

b/ 得られた混合物を、流動床にある活性成分のマイクロ粒子にスプレーする工程。

c/ このスプレーの後に、流動床および／またはオーブンの中で、マイクロカプセルを乾燥する工程。

d/ こうして得られたマイクロカプセルを、混合の後に得られた100％の最終製品のベースで0.5～3重量％の抗接着剤と混合する工程。

〔産業上の利用性〕

上記で概説した方法によっても得ることが可能な上記のマイクロカプセルは、最適化された治療的または栄養的特性を有し、好ましくは有利に碎ける錠剤、粉末またはゼラチンカプセルの形態で提供される、種々のA P sの新規な薬剤的または栄養学的製剤の製造に用いることができる。

これらのマイクロカプセルは全て、生体によって、特に胃のレベルで完全に耐えられ得るし、また単純かつ経済的な方法で得られるという利点を有している。

本発明はまた、構造、外観および組成において独創的な、新規な薬剤または栄養製剤に関する。このような薬剤または栄養剤は、経口で、好ましくは1日1回

投与される薬剤または栄養剤に関する。

なお、同じゼラチンカプセル、同じ錠剤または同じ散剤の中に、本発明の範囲内に含まれるが異なった放出動態を有する少なくとも2種類のマイクロカプセルを混合するのが有利なことがある点に留意すべきである。

本発明によるマイクロカプセルはまた、生体が直接利用可能である一定量のA Pと混合してもよい。

最後に、本発明の別の主題は、上記のマイクロカプセルを含有する、好ましくは有利に碎ける錠剤、粉末またはゼラチンカプセルの形態をもった薬剤系または栄養剤系である。

以下、実施例によって本発明を詳細に説明するが、これら実施例は本発明を明瞭にし、またその種々の利点と共に、種々の変形の実施を可能にするための単なる例示として与えられるものである。

〔実施例〕

アテノロール、アシクロビル、キャプトプリル、シメチジンに基づく、

本発明によるマイクロカプセルの製造および薬物動態学

実施例1：健康なボランティアに対する投与プロトコール

6人の健康と見なされる男性のボランティア対象が、臨床試験を満たした後、夫々の試験に含められた。彼らは糖尿病、心臓血管系疾患、肝疾患、腎疾患または胃腸疾患に罹患していない。各対象は、血液学的試験および血液生化学試験を受けた。

全ての患者は、本研究前の少なくとも1週間は、制酸剤および穏和な鎮痛剤を含む医薬投与を受けなかった。処置剤の投与の前日(22時間前)から投与後2~4時間まで食物および飲み物を摂取しなかった。

試験マイクロカプセル処方 of ゼラチンカプセルは、適正製造プラクティス(GMP)および適正臨床プラクティス(GCP)に従って製造された。

参照処方の錠剤は、薬局がら購入した。

ランダムクロスオーバー試験での実験から7日~15日だけ離れた二つの期

間に二つの処方の経口投与を受けた夫々の対象が、それ自身の対照である。ゼラチンカプセルおよび錠剤は、水と一緒に飲み込まれた。最初の24時間のうちに、生理的血清で1/10に希釈したヘパリン化溶液を用いて間欠的にフラッシュした留置型バタフライ套管を介して、血液サンプル(8ml)を採取した。

最初の24時間の後、またはボランティアが套管に耐えられなくなったときには、肘前窩を介しての直接の静脈穿刺によってサンプルを採取した。

薬物を投与する少し前(約15分)と、薬物投与後の0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、24時間、36時間、48時間、72時間および96時間後に、血液サンプルを採取した。

夫々の血液サンプルを直ちに4℃で遠心し、活性成分の分析を行うまで、血漿を管に入れて-20℃の暗所で保存した。

時間の関数として、変化しなかった物質の濃度を得るために、夫々の血漿を分析した。

実施例2: ヒトにおけるイン・ビボでの溶解および吸収の分析

時間の関数として実際に測定された血漿濃度の数学的処理を含む間接的技術を用いて、ヒトにおけるイン・ビボでの溶解および吸収を評価した。これらの技術は、ワーグナー/ネルソンおよびルー/リーゲルマンの分析として、または解析技術(deconvolution techniques)として知られている(Umesh V. Banakar, Chetan D. Lathia and John H. Wood. 溶解速度データの解釈およびインビボ溶解の技術、In "Pharmaceutical Dissolution Testing", Marcel Dekker, Inc. New York, pp189-249)。

ワーグナー／ネルソンの技術またはルー／リーゲルマンの技術（ワーグナー・ネルソン技術は、1コンパートメント開放モデルについて用いられ、またルー・リーゲルマン技術は2コンパートメント開放モデルについて用いられる）は、吸収機能を測定するために、時間の関数として血漿濃度の式の誘導を用いる。

数値解析による分析は、製剤からの放出速度定数を与えるだけでなく、固体投与形態からの胃腸管内での薬物放出プロファイルをも与える。

この解析技術を使用することの利点は、全身の循環系に達する投与量の一部と、

この薬物のイン・ビボでの溶解時間の両方を記述することである。

血漿濃度データは、IBM PC用に書かれた「SIPHARパッケージ」を用いて分析された。薬物摂取後の夫々の血漿プロファイルは、二乗の和を最小にする反復プログラムを用いることによって数学的に調節された。経口プロファイルについては、血漿レベルの減少を記述する1または2の指数項(exponential term)と共に、一次入力(吸収)項(a first order input(absorption)term)が用いられた(式1)。必要なときには、逆数重さ因子(a reciprocal weighing wactor)が用いられた。

$$C_p = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} \dots\dots\dots 1$$

ここで、 C_p は時間 t における血漿濃度であり、 C_i は計数であり、 i は n 番目の項の指数定数である。負の指数項は、吸収相を記述するために用いられた。

最大の観察された血漿レベル(C_{max})およびそこに到達した時間 T_{max} は、分析データから直接求められた。最後の測定時点または無限時間の何れかに対して測定された曲線下の面積(AUC)が、台形則(Yeh and Kwan, 1978)および指数方程式の直接積分の両者によって計算された。完全な薬物の夫々の減少相の半減期($t_{1/2}$)は、夫々の曲線適合分析からの指数定数を用いて、式2から得られた。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_i} \dots\dots\dots 2$$

全てのパラメータは、表による要約および統計分析のために、研究コードと一緒にコンピュータによって自動的にファイルに記録された。

これらのイン・ビボのデータは、同じ「SIPHARパッケージ」プログラムを用いて分析された。こうして分析された血漿データは、ワーグナー／ネルソン、並びにヒル(HILL)またはウエイブル(WEIBULL)の式およびパウエル(POWELL)のアルゴリズムを用いた解析法に従って、吸収された薬物部分の吸収プロファイルを決定するために用いられた。

実施例3：アテノロールのマイクロカプセル処方 of 吸収プロファイル

3.1 本発明によるアテノロール含有マイクロカプセルの製造

活性成分は粉末状の微結晶である。この粉末のサイズ分布は、溶媒としてヘキサンを用いたクールター(Coulter)LS130顆粒測定器(Granulometer)を用いて測定した。次の直径が得られた。

- ・ $D_{mean} = 6.8 \mu m$ (平均直径)
- ・ 全体の80%は $1.1 \sim 14.7 \mu m$

まず、アテノロール粉末(2901g)およびPVP(86.8g)および純水(1953.5g)を、ロッジ(Lodge)M5 GRI顆粒製造器を用いて混合した。次いで、このマイクロ粒子を $200 \sim 315 \mu m$ の篩にかけたところ、925gが回収された。次いで、純水(199.6g)をマイクロ粒子に噴霧した。

ユニグラット(Uniglatt)噴霧コーティング機の中で、299.4gの篩にかけた粒子を噴霧乾燥によってコーティングした。、使用したコーティング溶液は下記の組成を有していた。

・ エチルセルロース	44.0 g
・ PVP	4.8 g
・ ひまし油	4.8 g
・ ステアリン酸マグネシウム	6.1 g
・ アセトン	479.0 g

・ イソプロパノール	53.0 g
・ サリチル酸	15.1 g

200～315 μ mの篩にかけることによって、202.8gのマイクロカプセルが得られ、その粒子サイズは次の通りであった。

・ $D_{mean} = 272\mu$ m (平均直径)

・ 全体の80%は198～355 μ mの直径を有するマイクロカプセルからなっている。

・ ミクロ粒子中の活性成分の含有量： 74% アテノロール

3. 2 アテノロールマイクロカプセル投与後の、6人の健康な対象についてのイン・ビボ吸収測定

テノルミン(100 mg)に対するランダム化したクロスオーバー研究で生成物(100 mg)をヒトボランティアに対して投与し、実施例2で説明したようにして血液を採取した後、未変化のアテノロールについて夫々の血漿サンプルを分析した、抽出の前に、1 mlの内部標準溶液を各血漿サンプルに添加した。次いで、内部標準および活性成分の両者を、固体/液体抽出によって血漿から単離した。

この分析は、HP1050シリーズ系を用いた高速液体クロマトグラフィーによって行った。このクロマトグラフィーによる分離は、流速0.6ml/minのメチルアルコール/燐酸緩衝液(20/80;v/v)を用い、蛍光検出を利用して4 μ mのスーパーシア100RP18を充填した15cm×4mmのカラムで行った。

これらの条件下で、アテノロールは30minの保持時間に亘って測定できた。その反応は、2.5～500ng/mlの範囲に亘ってリニアであった。生成物の最小検出レベルは2.5ng/mlであった。

アテノロールの平均血漿レベル(±標準偏差SD)は、下記の表1および添付の図1に示されている。

表 1

時間	濃度 ng/ml
0	0.00±0.00
0.5	17.60±14.01
1	89.07±56.05
2	202.41±88.71
3	488.02±241.50
4	458.47±133.51
6	296.52±61.83
8	202.44±45.95
10	146.03±23.70
12	120.46±20.57
16	74.03±12.48
24	38.42±6.87
36	14.32±2.89
48	6.95±2.35
72	0.88±2.14
96	0.00±0.00

これらの血漿レベルから、ワグナー／ネルソン法または解析技術を用いて吸収分析が行われた。

これら両者の技術によって、吸収された薬物の10～50および90％に達するために必要な時間、並びに平均吸収時間 (T_D) およびワイブル方程式 (Weibull equation) の γ 定数の測定が可能になる。

これら両方の技術は、参照物質が静脈注射投与の形態ではなく、錠剤の形態である商業的製品であるという事実によって導入される偏りを防止するために用いられた。添付の図2は、イン・ビボで吸収されたパーセントを時間の関数として示している。

得られたパラメータを下記の表2に示す。

表 2

パラメータ	ワグナー・リッソ
T ₁₀ %	1.51 時間
T ₅₀ %	2.68 時間
T ₉₀ %	22.84 時間
T _D	5.40 時間
γ	0.83 時間

図2および表2は、イン・ビボの吸収自身が、小腸において通常認められ通過時間（3±1時間）を越えて延長することを示している。

従って、本発明による剤形（マイクロカプセル）は、生理学的な通過時間よりも優れた通過時間を有しており、アテノロールは結腸のレベルでは吸収されない。

実施例4：アシクロビルのマイクロカプセル処方 of 吸収プロファイル

4.1 本発明によるアシクロビル含有マイクロカプセルの製造

活性成分は粉末状の微結晶である。この粉末のサイズ分布は、溶媒としてヘキサンを用いたクーラー(Coulter)LS130顆粒測定器(Granulometer)を用いて

測定する。次の直径が得られる。

・ $D_{mean} = 8.6 \mu m$ (平均直径)

・ サンプルの95重量%の最大直径は $= 28 \mu m$

まず、アシクロビル粉末(1,500g)およびPVP(45g)を、ボーボワール・エルベカ(Bouvard Erweka)顆粒製造器を用いて、50w/50wの水/イソプロパノール溶液(409g)と混合した。次いで、このマイクロ粒子を315~500 μm の篩にかけて973gを回収した。

これらのマイクロ粒子350gを、ユニグラット(Uniglatt)噴霧コーティング機の中で噴霧コーティングによって、下記の組成物でコーティングした。

・ エチルセルロース	15.5 g
・ PVP	1.7 g
・ ひまし油	1.7 g

・ ステアリン酸マグネシウム	2.1 g
・ アセトン	166.0 g
・ イソプロパノール	18.0 g

下記の特徴的な粒子サイズを有するマイクロカプセルが得られた。

・ $D_{mean} = 393 \mu m$ (平均直径)

・ 全体の80%は253~561 μm の直径を有するマイクロカプセルからなっている。

・ ミクロ粒子中の活性成分の含有量： 88%

4. 2 アシクロビルマイクロカプセル投与後の、6人の健康な対象についてのイン・ビボ吸収測定

参照生成物としてのゾビラックス(2×200mg)に対してランダム化したクロスオーバー研究で、生成物(100mg)をヒトボランティアに対して投与し、実施例1で説明したようにして血液を採取した後、こうして得られた1mlの血漿に、300 μl の3M $HClO_4$ を混合し、ボルテックスミキサーで15秒間攪拌した。次いで、サンプルを5分間遠心し、上清をオートサンプル瓶に導入した。50 μl をHPLC装置に注入した、クロマトグラフィーによる分離は、次の勾配をもたせたアセトニトリルおよび0.02M $HClO_4$ からなる移動相を用いた逆相 C_{18} カラム

で行った：即ち、100% $HClO_4$ で5.9分、20% $HClO_4$ および80%アセトニトリルで第6分~第14分、最後に100% $HClO_4$ で分析終了までである。検出は蛍光検出器(励起波長：260nm、発光波長：375nm)を用いて行った。

10~2,000ng/mlでリニア性が測定され、定量限界は10ng/mlであった。

アシクロビルの平均血漿レベル(±標準偏差SD)は、下記の表3および添付の図3に示されている。

表 3

時間	濃度 ng/ml
0	0.00±0.00
0.5	50.00±0.00
1	103.83±39.44
2	128.03±33.88
4	104.03±13.08
6	56.3±13.89
8	26.60±21.14
12	4.08±10.00
16	3.65±8.94
24	3.78±9.27

これらの血漿レベルから、ワーグナー／ネルソン法または解析技術を用いて吸収分析が行われた。これら両者の技術によって、吸収された薬物の10～50および90％を達成するために必要な時間、並びに平均吸収時間（ T_D ）およびワイブル方程式(Weibull equation)の r 定数の測定が可能になる。

これら両方の技術は、参照物質が静脈注射投与の形態ではなく、錠剤の形態である商業的製品であるという事実によって導入される偏りを防止するために用いられた。添付の図4は、イン・ビボで吸収されたパーセントを時間の関数として示している。

得られたパラメータを下記の表4に示す。

表 4

パラメータ	解 析
$T_{10\%}$	0. 時間
$T_{50\%}$	2. 60 時間
$T_{90\%}$	12. 58 時間
T_D	4. 04 時間
r	0. 82 時間

図4および表4は、イン・ビボの吸収自身が、小腸において通常認められ通過時間（ 3 ± 1 時間）を越えて延長することを示している。

従って、本発明による剤形（マイクロカプセル）は、生理学的な通過時間より

も優れた通過時間を有している。

実施例5：キャプトプリルのマイクロカプセル処方 of 吸収プロフィール

5.1 本発明によるキャプトプリル含有マイクロカプセルの製造

活性成分は粉末状の微結晶である。この粉末のサイズ分布は、溶媒としてヘキサンを用いたクールター (Coulter) LS130 顆粒測定器 (Granulometer) を用いて測定する。次の直径が得られる。

- ・ $D_{mean} = 18 \mu m$ (平均直径)
- ・ サンプルの95重量%の最大直径は $= 52.7 \mu m$

まず、キャプトプリル粉末 (2,800.6 g) および PVP (87.1 g) を、ロッジ (Lodge) M5 GRI 顆粒製造器を用いて純水 (1,302 g) と混合した。次いで、このマイクロ粒子を $200 \sim 315 \mu m$ の篩にかけて 973 g を回収した。次に、純水 (200 g) をマイクロ粒子に噴霧した。

これらのマイクロ粒子 300 g を、ユニグラット (Uniglatt) 噴霧コーティング機の中で噴霧コーティングした。使用したコーティング溶液は下記の組成物を有している。

・ エチルセルロース	120.3 g
・ PVP	13.0 g
・ ひまし油	13.0 g
・ ステアリン酸マグネシウム	16.26 g
・ アセトン	1,284.7 g
・ イソプロパノール	142.7 g

$200 \sim 315 \mu m$ の篩にかけることにより、下記の粒子サイズを有するマイクロカプセル 57 g が得られた。

- ・ $D_{mean} = 332 \mu m$ (平均直径)
- ・ 全体の80%はの直径範囲： $254 \sim 421 \mu m$ の直径を有するマイクロカプセルからなっている。
- ・ コートされた生成物中の活性成分のパーセンテージ： 56.2%

5.2 キャプトプリルマイクロカプセル投与後の、6人の健康な対象について

てのイン・ビボ吸収測定

ロプリル(lopril) (100mg) に対してランダム化したクロスオーバー研究で、マイクロカプセル化したキャプトプリルを健康なボランティアに対して投与し、実施例1で説明したようにして血液を採取することにより、内部参照として50 ngのS-ベンジルキャプトプリルが添加された血漿サンプルを得ることができた。こうして得られた1 mlの血漿を、900 μ lの水および1 mlの0.5N塩酸と共に、ネジ止めキャップを付した管の中に収容した。ボルテックスミキサーを用いて短時間攪拌した後に、5mlのジクロロメタンを夫々の管に添加した。激しい振盪を用いて15分間に亘り抽出操作を行った。次いで、管を3,500 rpmで15分間遠心し、有機相を10mlのガラス管に移し、窒素雰囲気下に45℃で乾固した。

こうして得られた残査を1 mlの緩衝液 (pH=3) 中に溶解し、この混合物を、水およびメタノールで予めコンディショニングしたC₁₈ディスボーザブルカラムにかけた。水で洗浄した後、該カラムをメタノール (1 ml) で溶出し、この溶出液を窒素流下で蒸発させた。

この残査に対して、炭酸カリウムで飽和させたエタノール溶液50 μ lと、アセトニトリル中の1%臭化ペンタフルオロベンジル50 μ lを添加した。

80℃で1.5時間の誘導化の後、この混合物を蒸発させた。その残査に対して、500 μ lのアセトニトリルを添加し、2 μ lのサンプリング容量をガスクロマトグラフィー質量分析器に注入した。

クロマトグラフィー分離は、OV 1701非極性固定相 (apolar stationary phase) でコートされた熔融シリカキャピラリーカラム (8m×0.25mm) 壁上で行われた、ガスクロマトグラフィー条件は次の通りである。

- オープンの初期温度：160℃
- 勾配：15℃／分
- オープンの最終温度：280℃
- 転移線 (transfer line)：280℃

質量分析器は、約0.5 Torr.のイオン源圧力と共にメタンN45を反応ガスに用いて、陰イオン化学電離モードで操作された。

この方法の有効性は、適正実験室プラクティス（GLP）に従って評価された。

キャプトプリルの平均血漿レベル（±標準偏差SD）は、下記の表5および添付の図5に示されている。

表 5

時間	濃度 ng/ml
0	0.00±0.00
0.5	0.93±2.27
1	8.85±5.15
2	16.05±4.03
3	17.49±10.51
4	10.40±7.42
6	9.26±12.03
8	11.25±18.28
10	12.33±24.50
12	8.00±14.57
16	1.78±3.21
24	1.31±2.32
36	0.00±0.00
48	0.00±0.00
72	0.00±0.00
96	0.00±0.00

これらの血漿レベルから、ワグナー／ネルソン法または解析技術を用いて吸収分析が行われた。

これら両者の技術によって、吸収された薬物の10～50および90％に達するために必要な時間、並びに平均吸収時間（ T_D ）およびワイブル方程式(Weibull equation)の γ 定数の測定が可能になる。

これら両方の技術は、参照物質が静脈注射投与の形態ではなく、錠剤の形態にある商業的製品であるという事実によって導入される偏りを防止するために用いられた。添付の図6は、イン・ビボで吸収されたパーセントを時間の関数として示している。

得られたパラメータを下記の表6に示す。

表 6

パラメータ	解析(時間)
T _{10%}	0.78
T _{50%}	5.99
T _{90%}	16.54
T _D	7.22
γ	1.04

図6および表6は、イン・ビボの吸収自身が、小腸において通常認められ通過時間(3±1時間)を越えて延長することを示している。

従って、本発明による剤形(マイクロカプセル)は、生理学的な通過時間よりも優れた通過時間を有している。

実施例6：シメチジンのマイクロカプセル処方 of 吸収プロファイル

6.1 本発明によるシメチジン含有マイクロカプセルの製造

活性成分は粉末状の微結晶である。この粉末のサイズ分布は、溶媒としてヘキサンを用いたクーラー(Coulter)LS130顆粒測定器(Granulometer)を用いて

測定する。次の直径が得られる。

- ・ $D_{mean} = 19.8 \mu m$ (平均直径)
- ・ 全体の80%の直径範囲：1.8～41.4 μm

まず、ロッジ(Lodge)M5 GRI 顆粒製造器を用いて、2,899.8gのシメチジン粉末およびPVP(88.9g)に純水(1039.2g)を混合し、次いで篩にかけて、200～315 μm のサイズを有するミクロ粒子を分離したところ、907gが回収された。次いで、198.3gの純水をミクロ粒子に噴霧した。299.8gのこれらミクロ粒子を、ユニグラット(Uniglatt)噴霧コーティング機の中で、次の組成物により、噴霧コーティングによってコーティングした。

- | | |
|----------------|---------|
| ・ エチルセルロース | 54.40 g |
| ・ PVP | 5.90 g |
| ・ ひまし油 | 5.90 g |
| ・ ステアリン酸マグネシウム | 7.37 g |

・ アセトン	580.00	g
・ イソプロパノール	64.40	g
・ サリチル酸	18.40	g

200～315 μm の篩にかけることによって、60 g のマイクロカプセルが得られ、その粒子サイズは次の通りであった。

・ $D_{\text{mean}} = 308 \mu\text{m}$ (平均直径)

・ 全体の80%は219.4～413.4 μm の直径を有するマイクロカプセルからなっている。

ミクロ粒子中の活性成分のパーセンテージ： 64%

3. 2 シメチジンマイクロカプセル投与後の、6 人の健康な対象についてのイン・ビボ吸収測定

タガメット (TAGAMET; 溶液中で沸騰性) (800mg) に対するランダム化したクロスオーバー研究で、シメチジンのミクロ封止処方 (800mg) をヒトボランティアに対して投与し、実施例 1 で説明したようにして血液を採取した。こうして得られた血漿差プルの 0.5ml を、1 ml のメタノールおよび 1 ml の超純水によりコンディショニングされた C_{18} ボンドエリュート (Bond Elut) 抽出カートリッ

ジを通すことによって精製した。1 ml の水で洗浄した後、サンプルを 1 ml の HPLC 移動相で溶出した。次いで、10 μl の内部標準溶液 (200 μg / 水中のプロカインアミド 1 ml) を添加し、その 50 μl を HPCL 系に注入した。

アセトニトリルおよび 5mM pH5 の燐酸緩衝液 (50/50, v/v) を用いて、マッケーリー・ナーゲル・スフェリソルブ (Machery Nagel Sphensorb) 80-3 CN 3 μm (12.5 \times 8 \times 4mm) 上でクロマトグラフィー分離を行った。検出は、UV スペクトル検出によって行った。

段階的に増大させた量のシメチジンを含む一定容量の溶液を適用することにより、検量標準が調製された。次いで、健康なボランティアから取得した血漿サンプルと同じ方法で、サンプルを処理した。

こうして得られた濃度レベルは、0.05-0.1-0.2-0.5-1-2-5-10 μg / ml であった。

健康なボランティアから得た血漿サンプル中のシメチジンの濃度は、毎日、作成された検量曲線を用いて計算された。この濃度は、シメチジンのクロマトグラフィーピークの最高点の、内部標準に対する比率を測定することによって得られた。

検量曲線は強制的にゼロを通過させることなく、重み因子 $1/C^2$ を適用した。検出限界 (LOD) は $0.025 \mu\text{g/ml}$ と見積もられ、また定量限界 (LOQ) は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

シメチジンの平均血漿レベル (\pm 標準偏差 SD) は、下記の表 7 および添付の図 7 に示されている。

表 7

時間	濃度 ng/ml
0	0.00 \pm 0.00
0.5	119.83 \pm 133.01
1	565.00 \pm 317.51
2	630.17 \pm 239.82
3	884.17 \pm 281.23
4	882.67 \pm 311.78
6	453.67 \pm 230.47
8	237.67 \pm 115.01
10	156.83 \pm 83.55
12	117.17 \pm 63.57
16	59.17 \pm 53.82
24	39.17 \pm 50.55
36	10.33 \pm 25.31
48	0.00 \pm 0.00
72	0.00 \pm 0.00
96	0.00 \pm 0.00

これらの血漿レベルから、ワーグナー／ネルソン法または解析技術を用いて吸収分析が行われた。

これら両者の技術によって、吸収された薬物の10～50および90.00%に達するために必要な時間、並びに平均吸収時間 (T_D) およびワイブル方程式 (Weibull equation) の γ 定数の測定が可能になる。

これら両方の技術は、参照物質が静脈注射投与の形態ではなく、錠剤の形態である商業的製品であるという事実によって導入される偏りを防止するために用いられた。添付の図8は、イン・ビボで吸収されたパーセントを時間の関数として示している。

得られたパラメータを下記の表8に示す。

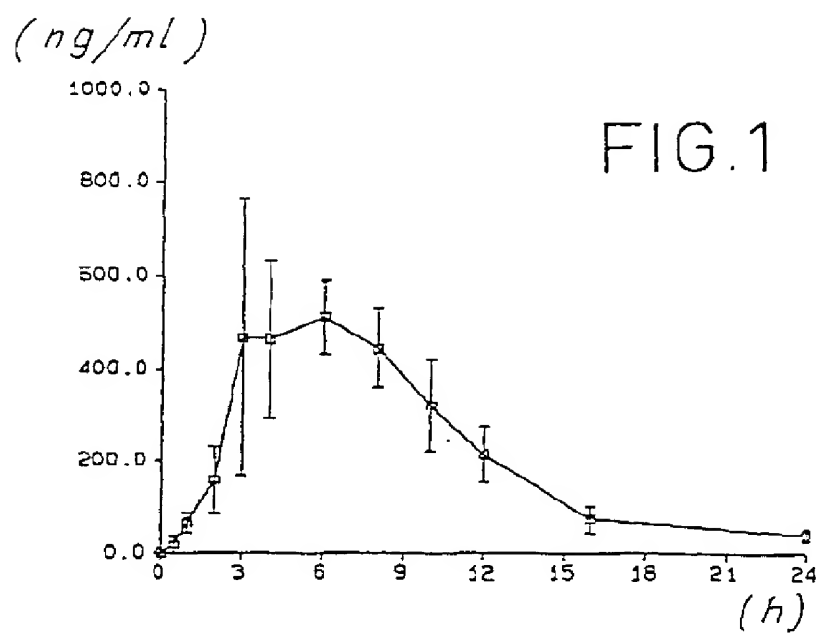
表 8

パラメータ	解析(時間)
T _{10%}	0.76
T _{50%}	3.33
T _{90%}	16.94
T _D	5.39
r	0.96

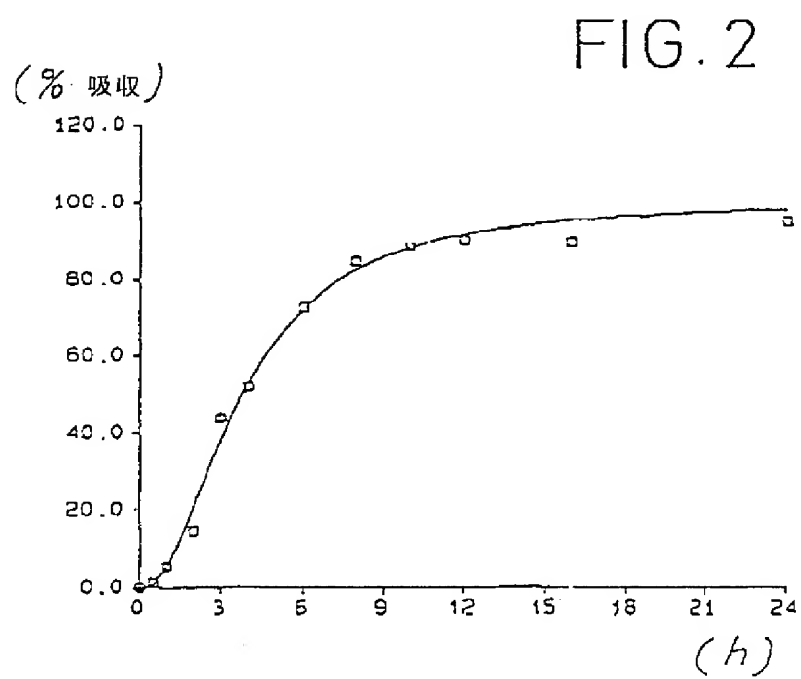
図8および表8は、イン・ビボの吸収自身が、小腸において通常認められ通過時間(3±1時間)を越えて延長することを示している。

従って、本発明による剤形(マイクロカプセル)は、生理学的な通過時間よりも優れた通過時間を有しており、シメチジンは結腸のレベルでは吸収されない。

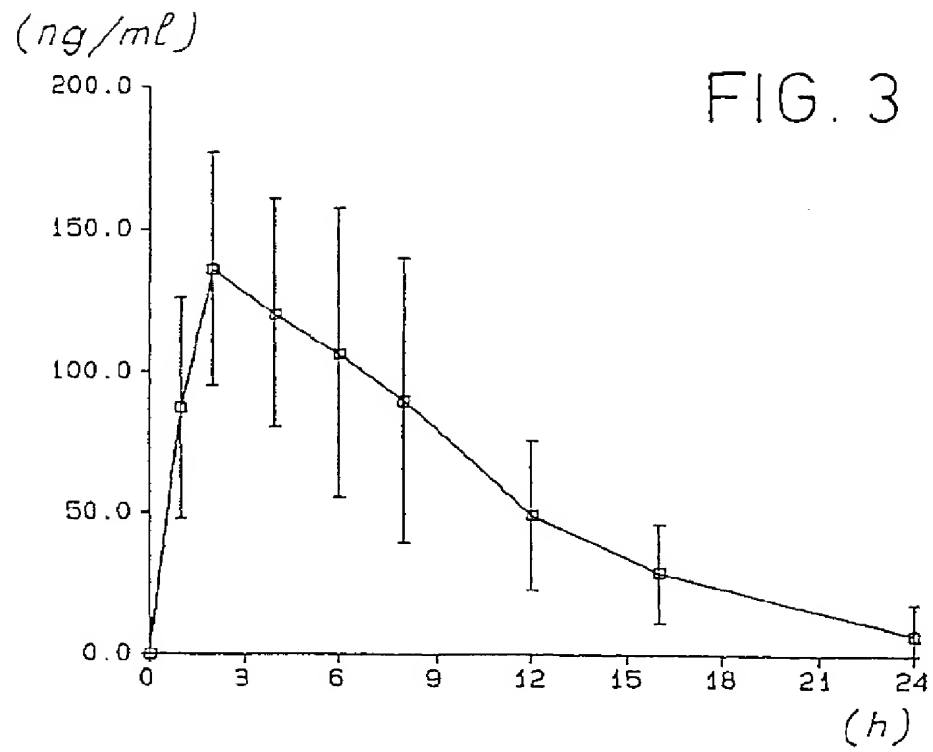
【图 1】



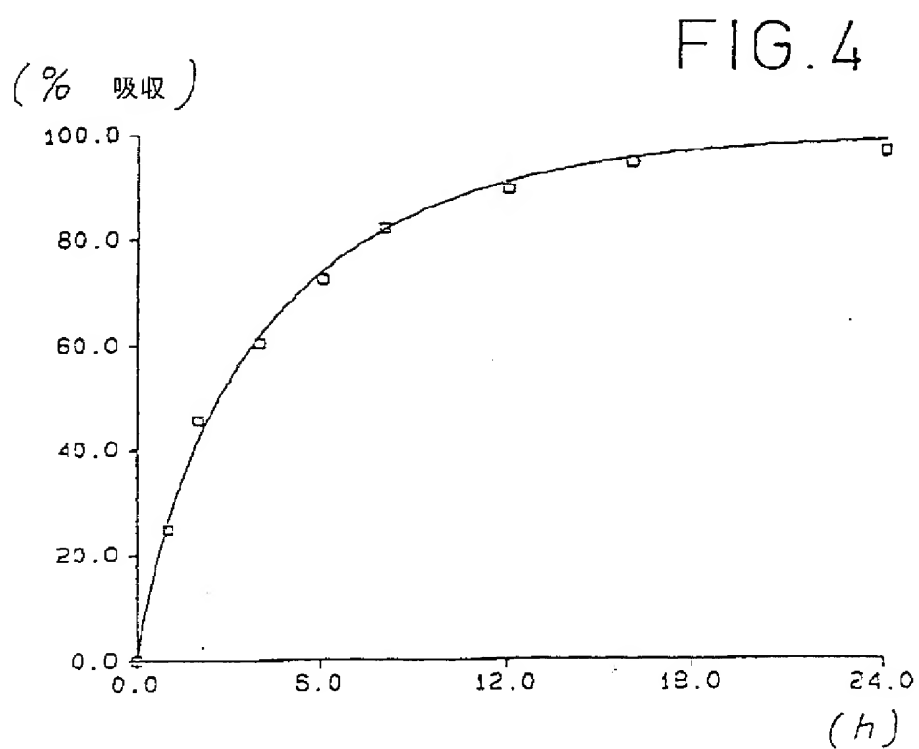
【图 2】



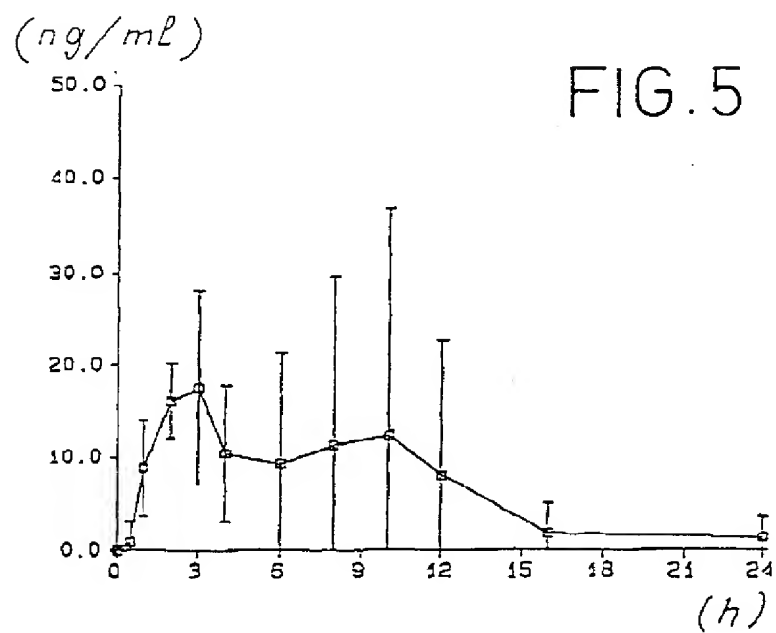
【图3】



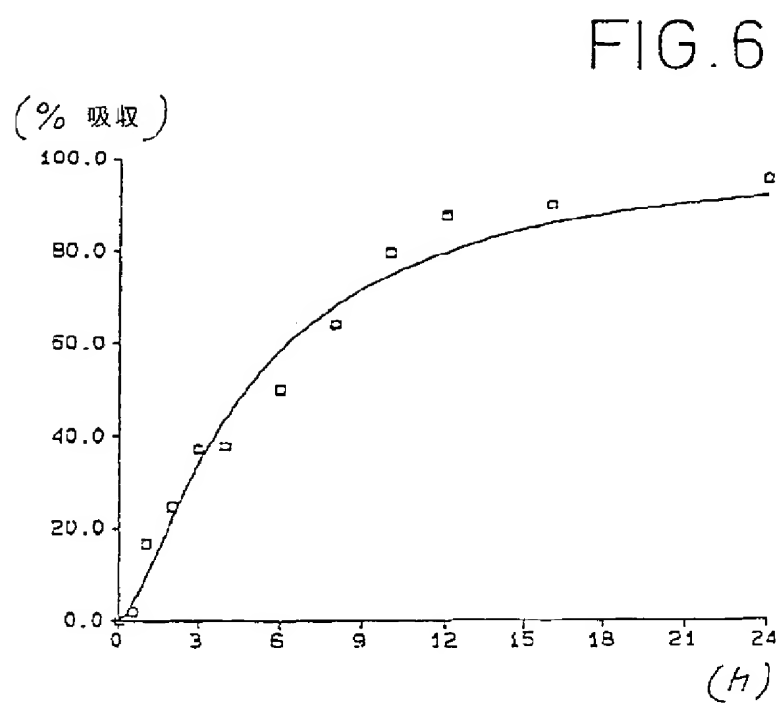
【图4】



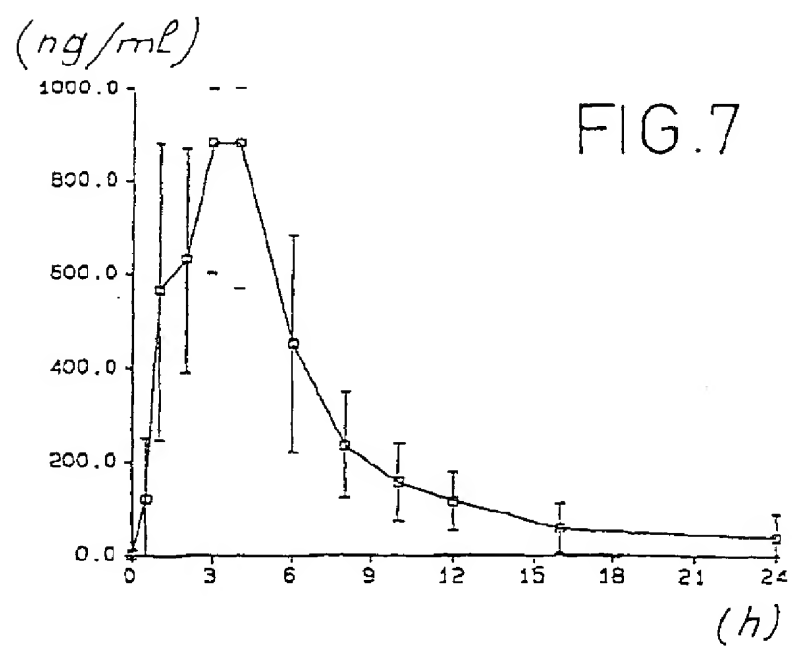
【图5】



【图6】

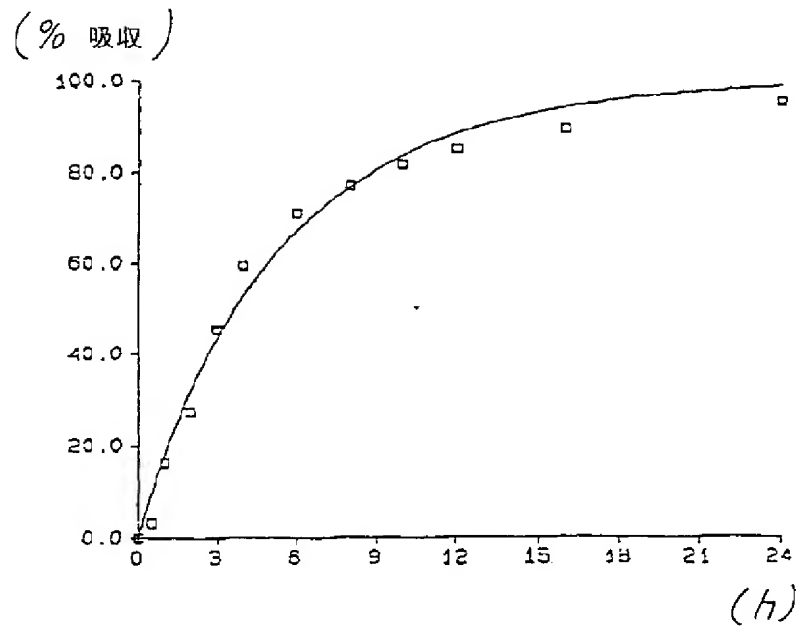


【图7】



【図8】

FIG.8



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PL 1/FR 95/01369
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 207 041 (GALEPHAR) 30 December 1986 see claims 1-4,7,9,17,18 see page 3, line 12 - line 26 see page 6, line 32 - page 9, line 8 see page 11, line 13 - page 12, line 9 see example 5	1,2,4-12
X	DE,A,39 43 242 (POLI INDUSTRIA CHIMICA SPA) 28 June 1990 see the whole document	1,2,4-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 April 1996		Date of mailing of the international search report 26. 04. 96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PL./FR 95/01369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0207041	30-12-86	LU-A- 85943	13-01-87
DE-A-3943242	28-06-90	FR-A- 2670112	12-06-92

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 スーラ、 ジェラルド

フランス国、69330 メイジュー、リュ

ニュンジェッセ 33